

ДИНАМИКА CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ЗЫБЛЕВА С.В., ЗЫБЛЕВ С.Л.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 73-79.

THE DYNAMICS OF CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T-LYMPHOCYTES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY AND LATE POST-TRANSPLANTATION PERIOD

ZYBLEVA S.V., ZYBLEV S.L.

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):73-79.

Резюме.

Цель – изучить динамику уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов при различных вариантах течения посттрансплантационного периода у пациентов после пересадки почки.

Материал и методы. В исследование включено 165 реципиентов, которым выполнена трансплантация почки. Изучали уровень CD3⁺CD4⁺CD8⁺ перед операцией, на 3-и, 7-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции. Сформировано 4 группы реципиентов почечного трансплантата (РПТ): РПТ1 – пациенты с удовлетворительной первичной и поздней функцией трансплантата, РПТ2 – с первичной удовлетворительной функцией и поздней дисфункцией, РПТ3 – с первичной дисфункцией и поздней удовлетворительной функцией, РПТ4 – с первичной и поздней дисфункцией трансплантата. При показателях креатинина на 7 сутки ниже 300 мкмоль/л функция считалась удовлетворительной первичной. Первичная дисфункция трансплантата считалась при уровне креатинина, равном или превышающем 300 мкмоль/л, и при проведении диализа на первой неделе после операции. Удовлетворительная поздняя функция трансплантата характеризовалась концентрацией креатинина через год ниже 150 мкмоль/л, отсутствием эпизодов отторжения трансплантата и диализа в течение первого года.

Результаты. В группах РПТ1 и РПТ2 значимых различий CD3⁺CD4⁺CD8⁺ не было в течение 3-х месяцев. В этих группах наблюдалось значимое снижение CD3⁺CD4⁺CD8⁺ к 7-м суткам с ростом к 30-м. Со 180-х суток отмечен значимый рост уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺ в группе РПТ2 относительно группы РПТ1. Выявлено значимое преобладание CD3⁺CD4⁺CD8⁺ в группе РПТ1 перед операцией и до 3-х месяцев относительно групп РПТ3 и РПТ4. Далее в группах РПТ3 и РПТ4 наблюдалось снижение Т-лимфоцитов. На 180-е сутки между группами РПТ3, РПТ4 и РПТ1 значимых различий не выявлено. Через год после трансплантации в группах РПТ1 и РПТ3 уровень CD3⁺CD4⁺CD8⁺ был значимо ниже, чем в группе РПТ4.

Закключение. У пациентов с удовлетворительной первичной функцией трансплантата характерно снижение уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺, чего не отмечено в группах с первичной дисфункцией трансплантата. Нарушение функции почечного трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде характеризуется ростом CD3⁺CD4⁺CD8⁺ относительно групп с удовлетворительной поздней функцией трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, дисфункция трансплантата.

Abstract.

Objectives. To study the dynamics of the level of CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T-lymphocytes on different course variants of the post-transplantation period in patients after kidney transplantation.

Material and methods. The study included 165 recipients who underwent kidney transplantation. Immunological examination was conducted before the transplantation and on the 3rd, 7th, 30th, 90th, 180th and 360th day after the

transplantation. Four groups were formed: KTR1 – patients with satisfactory primary and late graft function, KTR2 – patients with satisfactory primary function and late dysfunction, KTR3 – those with primary dysfunction and satisfactory late function, KTR4 – patients with primary and late graft dysfunction. When creatinine levels were lower than 300 $\mu\text{mol/L}$ on the 7th day, the function was considered as satisfactory primary one. Primary graft dysfunction was considered when creatinine values were equal to or higher than 300 $\mu\text{mol/L}$ and when dialysis was necessary during the first week after transplantation. Satisfactory late graft function was characterized by the creatinine concentration after a year below 150 $\mu\text{mol/L}$, the absence of episodes of transplant rejection and dialysis during the first year.

Results. In KTR1 and KTR2 groups, there were no significant differences in $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ for 3 months. In these groups, a significant decrease of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was observed by the 7th day followed by an increase by the 30th day. Beginning with the 180th day, a significant increase in the level of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was observed in the KTR2 group compared to the KTR1 group. A significant prevalence of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was found in the KTR1 group before surgery and up to 3 months compared to the KTR3 and the KTR4 groups. Further, we observed a decrease in T-lymphocytes in the KTR3 and KTR4 groups. On the 180th day there were no significant differences between the KTR3, KTR4 and KTR1 groups. One year after transplantation, the levels of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ were significantly lower in the KTR1 and KTR3 groups than those in the KTR4 group.

Conclusions. Patients with satisfactory primary graft function are characterized by the decrease in the level of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$, which is not observed in the groups with primary graft dysfunction. Graft dysfunction in the late post-transplantation period is characterized by the increase in the $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ level compared to groups with satisfactory late graft function.

Key words: kidney transplantation, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$, renal graft dysfunction.

Даблпозитивные $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ Т-лимфоциты (ДП Т-лимфоциты) играют значительную роль в различных патологических процессах, являясь одной из субпопуляций Т-регуляторных лимфоцитов [1, 2]. На данный момент выявлено, что представители ДП Т-лимфоцитов являются высокодифференцированными клетками памяти [3, 4]. Считается, что ДП Т-лимфоциты могут иметь выраженный эффект в формировании адаптивного иммунного ответа на различные инфекционные агенты, несмотря на то, что рост количества этих клеток остается во многом необъяснимым.

Имеются сведения о повышении уровня ДП Т-лимфоцитов при длительной антигенной стимуляции, при персистирующей патологии [3]. Рост количества периферических ДП Т-клеток отмечается также при некоторых вирусных инфекциях [5]. Например, при вирусном иммунодефиците человека или инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра, отмечается увеличение количества ДП Т-клеток до 20% от всех циркулирующих лимфоцитов [6]. Кроме того, доля ДП Т-лимфоцитов в крови может увеличиваться или они могут быть локализованы в определенных тканях при некоторых заболеваниях, связанных с воспалительным процессом. Например, при аутоиммунных патологиях, характеризующихся хронической активацией лимфоцитов, таких как аутоиммунный тиреоидит, системная склеродермия и атопический дерматит [7, 8]. Кроме того,

$\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ Т-клетки секретируют цитокины как $\text{IFN-}\gamma$, IL-4 и IL-21 в ответ на антигены в количествах, равных образованным CD4 или CD8 Т-клетками. Вместе с тем, ДП Т-лимфоциты могут способствовать быстрому лизису клеток, инфицированных вирусом в связи с высоким уровнем перфорина и гранзимов [5]. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о том, что данная субпопуляция может быть представлена в роли нового качественного биологического маркера в диагностике отторжения при трансплантации островков поджелудочной железы [9].

Таким образом, изучение динамики $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата при различных вариантах течения посттрансплантационного периода обосновано и имеет научно-практическую значимость.

Материал и методы

В исследование включено 165 реципиентов почечного аллотрансплантата с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), которым выполнена трансплантация почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель. Срок посттрансплантационного на-

блюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Критерии включения пациентов в исследование следующие: первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия в течение первых 12 месяцев наблюдения. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев. Иммуносупрессивная терапия назначалась пациентам согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 №6). Индукционная терапия была представлена моноклональными анти-CD25-антителами, вводимыми дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки. Схема трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии включала: ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (87,4%) или азатиоприном (12,7%), а также кортикостероиды. Кроме того, 73% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 27% – такролимус.

Мужчин, включенных в исследование, было 100 (60,6%), женщин – 65 (39,4%). Диапазон возраста в изучаемой группе был от 19 до 71 года, средний возраст составил $45,95 \pm 0,94$ [44,9; 47,81] года. Почечнозаместительная терапия до трансплантации у 81,2% пациентов была представлена программированным гемодиализом и у 18,8% – перитонеальным диализом. Среднее время нахождения на диализе до трансплантации составляло $32,9 \pm 2,45$ [28,06; 37,76] месяца. Распределение пациентов по продолжительности диализа было следующее: 5 и более лет составило 23 пациента (13,94%), от 1 года до 5 лет – 103 человека (62,42%) и до 1 года – 39 человек (23,64%). Основными причинами развития терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов из исследуемой группы были следующие: хронический гломерулонефрит (57,6%), хронический пиелонефрит (7,3%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5,5%), сахарный диабет (7,3%), поликистоз почек (13,9%), врожденные аномалии развития мочевых путей (3,6%), ишемическая нефропатия (1,8%) и другие причины (3,0%).

Всем пациентам определяли концентрацию в сыворотке крови креатинина и мочеви-

ны перед операцией, на 7-е и 360-е сутки после трансплантации. Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составляли 705,0 [579,0; 920,0] мкмоль/л, уровень мочевины был 17,0 [13,9; 20,2] ммоль/л.

Ранняя функция трансплантата оценивалась на 7 сутки после операции. При показателях креатинина на 7 сутки ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной (ПФТ), при уровне креатинина равном или превышающем 300 мкмоль/л, и при необходимости в проведении диализа на первой неделе после операции состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ) [10]. Удовлетворительная поздняя функция трансплантата характеризовалась концентрацией креатинина крови через год ниже 150 мкмоль/л, отсутствием эпизодов отторжения почечного трансплантата и отсутствием показаний к проведению диализа в течение первого года наблюдения [11].

Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 3-и, 7-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции. Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии, а также методику проточной цитофлуориметрии. Забор крови производили из локтевой вены, в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Для определения экспрессии поверхностных маркеров даблпозитивных Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии производили пробоподготовку по безотмывочной технологии в панели оценки активационной способности Т-лимфоцитов. К 100 мкл крови добавляли моноклональные антитела CD4PC7, CD8FITC, CD3PC5.5 (Beckman Coulter и BD, США) в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем, после чего при комнатной температуре инкубировали 15 минут в темноте. С целью лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse B. Анализ проб выполняли на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США), накапливая не менее 10000 событий. Популяцию Т-лимфоцитов определяли как CD3⁺ клетки в гейте SSC^{low}CD45^{bright}, характерной для лимфоцитов. Оценку даблпозитивной популяции производили по гистограмме, гейтированной по CD3⁺ Т-лимфоцитам по соотношению CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Даблпозитивные Т-лимфоциты определялись в квадранте CD3⁺CD4⁺CD8⁺. Для вычисления абсолютного содержания даблпозитивных Т-лимфоцитов использовали результаты

общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Из 165 реципиентов были сформированы 4 группы реципиентов почечного трансплантата. В первую (РПТ1) группу были включены пациенты имеющие удовлетворительную первичную и позднюю функции почечного трансплантата (n=76), во вторую группу (РПТ2) – имеющие первичную удовлетворительную функцию и позднюю дисфункцию трансплантата (n=17), в третью группу (РПТ3) – имеющие первичную дисфункцию и удовлетворительную позднюю функцию (n=44), в четвертую группу (РПТ4) вошли пациенты с первичной и поздней дисфункцией трансплантата (n=28).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Ме [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Результаты биохимического анализа крови пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что динамика показателей мочевины и креатина соответствует дизайну исследования и критериям разделения всех пациентов на изучаемые группы с разной функциональной активностью почечного трансплантата.

В ходе изучения динамики субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

При сравнении относительного количества субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов в группах РПТ2, РПТ3 и РПТ4 с группой пациентов, у которых весь послеоперационный период отмечалась удовлетворительная функция трансплантата (РПТ1), было выявлено следующее.

В группе РПТ2 значимых различий не наблюдалось в течение 3-х месяцев ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}}=0,44$, $p_{3\text{Mann-Whitney U Test}}=0,316$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}}=0,661$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}}=0,505$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}}=0,362$). Кроме того, динамика уровня данной субпопуляции в группах РПТ1 и РПТ2 была схожа, а именно наблюдалось значимое снижение ДП Т-лимфоцитов к 7-м суткам ($p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,0002$ и $p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,001$ соответственно) с последующим ростом к 30-м суткам ($p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,002$ и $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,03$ соответственно). Однако, начиная с 180-х суток, отмечен значимый рост уровня ДП Т-лимфоцитов в группе РПТ2 относительно показателя в группе РПТ1 ($p_{180\text{Mann-Whitney U Test}}=0,029$ и $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}}=0,021$).

Выявлено значимое преобладание ДП Т-лимфоцитов в группе РПТ1 на дотрансплан-

Таблица 1 – Биохимические показатели пациентов изучаемых групп (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Сутки	РПТ1	РПТ2	РПТ3	РПТ4
Креатинин, мкмоль/л	0	649,5 [569,0; 927,5]	705,0 [596,0; 920,0]	745,0 [566; 864,0]	818,0 [615,0; 1005,0]
	7	148,0 [114,0; 196,5]	192,0 [146,0; 197,0]	500,0* [352,0; 638,0]	545,0* [426,0; 738,0]
	360	107,0 [96,0; 121,0]	204,0* [152,0; 277,0]	109,0* [97,0; 126,0]	201,0*,** [169,5; 260,0]
Мочевина, ммоль/л	0	19,2 [16,8; 22,2]	16,8* [14,3; 18,6]	15,2* [10,2; 17,3]	15,8* [11,5; 17,55]
	7	10,35 [7,8; 14,5]	10,3 [7,8; 16,5]	21,5* [17,4; 36,05]	23,45* [16,9; 36,7]
	360	7,2 [5,9; 10,6]	11,2* [10,3; 14,0]	7,65 [6,4; 15,9]	12,3* [6,7; 17,9]

Примечания: * – $p<0,05$ при сравнении с РПТ1; ** – $p<0,05$ при сравнении с РПТ3.

Таблица 2 – Показатели абсолютного и относительного содержания CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) (Ме [Q25; Q75])

Сутки	Ед. изм.	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ Т-лимфоциты			
		РПТ1	РПТ2	РПТ3	РПТ4
0	отн х %	2,1 [1,25; 3,32]	1,83 [1,2; 2,68]	1,12* [0,73; 1,58]	1,46* [0,73; 1,60]
	10 ⁹ кл/л	0,009 [0,005; 0,016]	0,011 [0,004; 0,024]	0,005 [0,004; 0,007]	0,006 [0,004; 0,009]
3	отн х %	1,36 [0,9; 1,82]	1,45 [1,11; 1,82]	0,52* [0,37; 0,63]	0,53* [0,37; 0,6]
	10 ⁹ кл/л	0,008 [0,004; 0,015]	0,008 [0,003; 0,018]	0,002* [0,002; 0,003]	0,003* [0,002; 0,005]
7	отн х %	1,1 [0,66; 1,42]	0,89 [0,58; 1,38]	0,63* [0,55; 0,76]	0,71* [0,6; 0,79]
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,009; 0,026]	0,011 [0,009; 0,022]	0,008* [0,006; 0,014]	0,11* [0,006; 0,17]
30	отн х %	2,1 [1,43; 2,97]	2,04 [1,7; 3,1]	0,45* [0,29; 1,0]	0,43* [0,32; 1,1]
	10 ⁹ кл/л	0,034 [0,018; 0,054]	0,034 [0,029; 0,053]	0,009* [0,003; 0,016]	0,006* [0,002; 0,008]
90	отн х %	1,72 [0,97; 2,4]	1,72 [1,25; 2,57]	0,71* [0,68; 0,79]	0,69* [0,63; 0,76]
	10 ⁹ кл/л	0,034 [0,019; 0,051]	0,039 [0,028; 0,063]	0,015* [0,012; 0,018]	0,015* [0,011; 0,018]
180	отн х %	0,78 [0,5; 1,08]	1,03* [0,93; 1,47]	0,4 [0,31; 0,7]	0,65 [0,29; 1,33]
	10 ⁹ кл/л	0,151 [0,096; 0,21]	0,026 [0,015; 0,028]	0,006* [0,004; 0,013]	0,017** [0,006; 0,04]
360	отн х %	1,3 [0,77; 1,9]	1,9* [1,42; 2,3]	1,28 [0,83; 2,0]	1,81*,** [1,24; 2,1]
	10 ⁹ кл/л	0,021 [0,013; 0,032]	0,046* [0,034; 0,057]	0,025 [0,014; 0,046]	0,027 [0,023; 0,049]

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с РПТ1; ** – $p < 0,05$ при сравнении с РПТ3.

тационном этапе и в период до 3-х месяцев относительно группы РПТ3 ($p_{0,3,7,30,90 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$) и РПТ4 ($p_{0 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,004$, $p_{3 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$, $p_{7 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,017$, $p_{30 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$, $p_{90 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,01$).

В дальнейшем в группах РПТ3 и РПТ4 было отмечено снижение количества ДП Т-лимфоцитов. На 180-е сутки между группами РПТ3 и РПТ4 и группой РПТ1 значимых различий выявлено не было ($p_{180 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,066$, $p_{180 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,232$ соответственно). Через год после трансплантации в группе РПТ1 (со стабильно функционирующим почечным трансплантатом) и РПТ3 (с восстановившейся к году функ-

цией трансплантата) относительное количество CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов было значимо ниже, чем в группе РПТ4 ($p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,03$ и $p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,005$ соответственно). В группе с первоначально удовлетворительной функцией трансплантата и ухудшением через год (РПТ2) количество ДП лимфоцитов значимо превышало содержание в группе РПТ1 ($p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,044$).

Обсуждение

Таким образом, в группах с ранней дисфункцией почечного трансплантата (РПТ3 и

РПТ4) субпопуляция $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в раннем посттрансплантационном периоде была значимо ниже, чем в группах с удовлетворительной функцией (РПТ1 и РПТ2). Причем динамика данной субпопуляции была схожа на ранних этапах в группах с первичной удовлетворительной функцией почечного трансплантата (РПТ1 и РПТ2) и в группах с первичной дисфункцией (РПТ3 и РПТ4).

После 6 месяцев наблюдения в группе РПТ2 функция почечного трансплантата ухудшилась и развилась поздняя дисфункция, причем уровень $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов стал значимо выше относительно показателей группы с поздней удовлетворительной функцией (РПТ1).

При сравнении показателей $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в группах с ранней дисфункцией трансплантата (РПТ3 и РПТ4) также отмечен рост количества Т-лимфоцитов в группе с сохраняющейся дисфункцией донорского органа (РПТ4).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что значимое снижение субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию является положительным фактором в отношении прогноза функции почечного трансплантата. Данное наблюдение подтверждает недавние результаты исследования (Y.J. Choi et al., 2018), указывающие на роль периферических ДП Т-клеток в модели трансплантации островков поджелудочной железы. Было обнаружено увеличение уровня $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов в экспериментальной группе животных, в которой наблюдалось отторжение трансплантата.

Таким образом, наиболее благоприятный вариант течения посттрансплантационного периода характеризуется более высоким уровнем субпопуляции ДП Т-лимфоцитов в раннем и снижением в позднем посттрансплантационном периодах, что может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного маркера при иммунологическом мониторинге и отражать адаптивную реакцию иммунной системы в условиях аллоантигенной нагрузки при трансплантации почки.

Заключение

1. Оценка уровня субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов

у пациентов после трансплантации почки дает возможность прогнозировать варианты течения посттрансплантационного периода.

2. В раннем посттрансплантационном периоде для пациентов с удовлетворительной первичной функцией почечного трансплантата характерно более высокое содержание субпопуляции $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов и значимое снижение их уровня в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию, чего не отмечено в группах с первичной дисфункцией почечного трансплантата.

3. Нарушение функции почечного трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде характеризуется повышением субпопуляции $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов относительно групп с удовлетворительной поздней функцией трансплантата.

4. Изменение показателей субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов может быть использовано с целью оценки адаптивной реакции иммунной системы в условиях аллоантигенной нагрузки у пациентов после пересадки почки.

Литература

1. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells / J. F. Gao [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2011 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 2699–2708.
2. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2010 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. 490–500.
3. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Н. В. Балацкая [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 461–466.
4. Bunce, C. Causes of blind certifications in England and Wales: april 1999 – march 2000 / C. Bunce, R. Wormald // Eye. – 2008. – Vol. 22. – P. 905–911.
5. Peripheral CD4(+)CD8(+) T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions / M. Nascimbeni [et al.] // Blood. – 2004 Jul. – Vol. 104, N 2. – P. 478–486.
6. Хайдуков, С. В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, TH9, TH22 и $CD4^+CD8^+$ дважды положительные Т-клетки) / С. В. Хайдуков // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 503–512.
7. Intrathyroidal lymphocyte subsets, including unusual $CD4^+CD8^+$ cells and $CD3^+CD4^+CD8^+$ cells, in autoimmune thyroid disease / Y. Iwatani [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1993 Sep. – Vol. 93, N 3. – P. 430–436.
8. $CD4^+CD8^+$ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation / K. Bang [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2001 Jun. – Vol. 144, N 6. – P. 1140–1147.
9. $CD4^+CD8^+$ double-positive T cells are associated with graft rejection in a nonhuman primate model of islet

transplantation / Y. J. Choi [et al.] // J. Immunol. Res. – 2018 Jul. – Vol. 2018. – P. 3861079.

10. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors / V.

Cantaluppi [et al.] // PLoS ONE. – 2015 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. e0129279.

11. Operational tolerance in kidney transplantation and associated biomarkers / A. Massart [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2017 Aug. – Vol. 189, N 2. – P. 138–157.

Поступила 09.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, Diao J, Li X, Vanama RB, et al. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells. Eur J Immunol. 2011 Sep;41(9):2699-708. doi: 10.1002/eji.201141428
2. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):490-500. doi: 10.1038/nri2785
3. Balatskaya NV, Eremeeva EA, Slepova OS, Ryabina MV, Kulikova IG, Sorozhkina ES. The subpopulation of peripheral blood lymphocytes in patients with age-related macular degeneration. Med Immunologiya. 2015;17(5):461-6. (In Russ.)
4. Bunce C, Wormald R. Causes of blind certifications in England and Wales: april 1999 – march 2000. Eye. 2008;22:905-11.
5. Nascimbeni M, Shin EC, Chiriboga L, Kleiner DE, Rehmann B. Peripheral CD4(+)CD8(+) T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions. Blood. 2004 Jul;104(2):478-86 doi: 10.1182/blood-2003-12-4395
6. Khaydukov SV. Small subpopulations of T helper cells (Th naive thymic, Th naive central, TH9, TH22 ia CD4 CD8 twice positive T cells). Med Immunologiya. 2013;15(6):503-12. (In Russ.)

7. Iwatani Y, Hidaka Y, Matsuzuka F, Kuma K, Amino N. Intrathyroidal lymphocyte subsets, including unusual CD4+CD8+ cells and CD3loTCR alpha-beta loy-CD4-CD8-cells, in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol. 1993 Sep;93(3):430-6.
8. Bang K, Lund M, Wu K, Mogensen SC, Thestrup-Pedersen K. CD4+CD8+ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation. Br J Dermatol. 2001 Jun;144(6):1140-7.
9. Choi YJ, Park HJ, Park HJ, Jung KC, Lee JI. CD4hiCD8low double-positive t cells are associated with graft rejection in a nonhuman primate model of islet transplantation. J Immunol Res. 2018 Jul;2018:3861079. doi: 10.1155/2018/3861079
10. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. PLoS One. 2015 Jun;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279
11. Massart A, Ghisdal L, Abramowicz M, Abramowicz D. Operational tolerance in kidney transplantation and associated biomarkers. Clin Exp Immunol. 2017 Aug;189(2):138-157. doi: 10.1111/cei.12981

Submitted 09.12.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Зыблева С.В. – к.м.н., ученый секретарь, врач-иммунолог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Зыблев С.Л. – к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Information about authors:

Zybleva S.V. – Candidate of Medical Sciences, academic secretary, immunologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Zyblev S.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, surgeon of the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery), Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ильича, 290, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, научный отдел. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Зыблева Светлана Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Ilich str., Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Scientific Department. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Svetlana V. Zybleva.